



B2

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND  
MARKENAMT

## (12) Offenlegungsschrift

(10) DE 100 34 627 A 1

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 413/10

C 07 D 263/20

A 61 K 31/44

// (C07D 413/10,

263;20)C07D 213:24

(21) Aktenzeichen: 100 34 627.8

(22) Anmeldetag: 17. 7. 2000

(43) Offenlegungstag: 31. 1. 2002

DE 100 34 627 A 1

(71) Anmelder:

Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

Fischer, Rüdiger, Dr., 50933 Köln, DE; Müller, Ulrich, Dr., 42111 Wuppertal, DE; Handke, Gabriele, Dr., 42489 Wülfrath, DE; Petesch, Nicole, Dr., 42119 Wuppertal, DE; Schmeck, Carsten, Dr., 42119 Wuppertal, DE; Kretschmer, Axel, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Nielsch, Ulrich, Dr., 40547 Düsseldorf, DE; Bremm, Klaus-Dieter, Dr., 45661 Recklinghausen, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

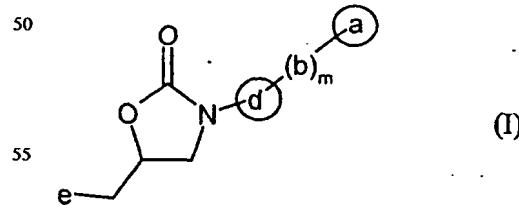
(54) Aryl-substituierte Oxazolidinone mit Cytokin inhibitorischer Wirkung

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aryl-substituierte Oxazolidione mit Cytokin inhibitorischer Wirkung, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von durch den Tumor Necrosis Faktor (TNF) ausgelösten Wirkungen wie z. B. Arteriosklerose.

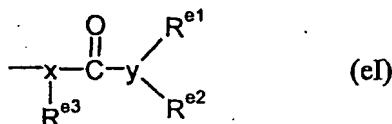
DE 100 34 627 A 1

## Beschreibung

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aryl-substituierte Oxazolidinone mit Cytokin inhibitorischer Wirkung, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von durch den Tumor Necrosis Faktor (TNF) ausgelösten Wirkungen wie z. B. Arteriosklerose.
- [0002] Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ist ein proinflammatorisches Zytokin mit atherogener Wirkung. Proinflammatorische Zytokine sind Proteine, die als entzündungsfördernde Botenstoffe nach einem Stimulus in bestimmten Gewebszellen gebildet werden.
- [0003] TNF $\alpha$  ist ein Zytokin, das auch bei vielen krankhaften Entzündungsreaktionen in besonderem Maße eine Progression der Entzündung fördert. Im Extremfall, wenn TNF $\alpha$  vermehrt in die Blutzirkulation ausgeschüttet wird, trägt TNF $\alpha$  zur Ausprägung lebensbedrohender Zustände, wie beispielsweise dem septischen Schock, der disseminierte intravasale Koagulation oder der Kachexie, bei. Bei lokal begrenzter Ausschüttung von TNF $\alpha$  fördert es Entzündungsprozesse, die auf das Gewebe, in dem es gebildet wird, beschränkt bleiben.
- [0004] In jüngster Zeit wurde berichtet, dass TNF $\alpha$  eine besondere Bedeutung bei der Progression entzündlicher Prozesse in der arteriellen Gefäßwand hat. In diesem Zusammenhang ist die Arteriosklerose fördernde (atherogene) Wirkung von INF $\alpha$  in mehreren Untersuchungen belegt worden. Es konnte nachgewiesen werden, dass TNF $\alpha$  in arteriosklerotischem Gewebe vermehrt gebildet wird.
- [0005] (T. J. DeGraba, Neurology 49 Suppl 4, S 15–S 19, 1997; M. Kaartinen et al. Circulation 94, 2787–2792, 1996, X. Lei et al., Atherosclerosis 125 (1996), 81–89) und die Wirkung von TNF $\alpha$  auf Zellen der Gefäßwand (Endothelzellen, Glattmuskelzellen), und insbesondere die Wirkung von TNF $\alpha$  auf Zellen der arteriosklerotischen Gefäßwand, die zusätzlich noch Monozyten, naive Makrophagen, Schaumzellen und Lymphozyten enthält, ist mannigfach untersucht und beschrieben worden:
- [0006] TNF $\alpha$  löst die Bildung von Zelladhäsionsmolekülen insbesondere auf Endothelzellen aus, wie z. B. vascular cell adhesion molecule (VCAM), intercellular adhesion molecule (ICAM-1) oder P-selectin, die ihrerseits ein weiteres Einwandern von Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten zur Progression der Gefäßwandentzündung fördern (T. J. DeGraba, Neurology 49 Suppl 4, S 15–S 19, 1997; J. L. Barks et al. J. Immunology 159, 4532–4538, 1997, M. F. Iademarco et al., J. Clin. Invest. 95 (1995), 264–271). TNF $\alpha$  löst die Bildung von weiteren Zytokinen in Endothelzellen, Monozyten, Schaumzellen und Glattmuskelzellen aus. Namentlich Interleukin 1 ( $\text{IL}-1$ ) und autokrin gebildetes TNF $\alpha$  sind hier zu nennen.
- [0007] TNF $\alpha$  löst die Bildung von Chemokinen wie monocyte chemoattractant protein (MCP-1) und Interleukin 8 ( $\text{IL}-8$ ) in den genannten Gefäßzellen aus zur weiteren Rekrutierung von Monozyten und Lymphozyten in die arteriosklerotisch veränderte Gefäßwand.
- [0008] TNF $\alpha$  löst die Bildung von Wachstumsfaktoren (z. B. platelet derived growth factor) und Matrixmetalloproteasen aus, die ihrerseits Entzündungsprozesse in der Gefäßwand fördern (H. Funayama, Cardiovasc. Res. 37, 216–224 (1998); T. B. Rajavashisth, Circulation 99, 3103–3109 (1999)).
- [0009] TNF $\alpha$  ist neben der Bedeutung für die Progression der arteriosklerotischen Gefäßentzündung (P. T. Kovanen et al., Circulation 94, 2787–2792, 1996) auch von entscheidender Bedeutung in der pathophysiologischen Progression anderer Entzündungskrankheiten, für die eine Syntheseinhibition des proinflammatorischen Zytokins TNF $\alpha$  ebenfalls ein therapeutisch nützlicher Eingriff zur Abschwächung der Krankheit darstellt. Entzündungserkrankungen und Autoimmunerkrankungen die durch TNF $\alpha$  Syntheseinhibition behandelt werden können, weil TNF $\alpha$  ursächlich zum Krankheitsbild beiträgt sind Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, Crohns Krankheit, chronisch-entzündliche Lungenerkrankungen wie Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Transplantat-Abstoßung, Reperfusionsgewebeschäden nach Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripheren Gefäßverschlüssen, chronisch-entzündliche fibrotische Organveränderungen wie Leberfibrose, oder die generalisierte Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses oder andere Formen des Lupus erythematoses sowie dermale Entzündungskrankheiten wie Psoriasis.
- [0010] Aus den Publikationen EP-A-0 693 491, EP-A-789 026 und EP-A-789 025 sind Oxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt.
- [0011] Die vorliegende Erfindung betrifft Aryl-substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



- in der
- 60 d für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise einen Arylrest steht, der seinerseits mit einem oder mehreren Resten R<sup>d</sup> substituiert sein in der b für >CH<sub>2</sub> steht und m die Werte 0 bis 4 annehmen kann,
- 65 in der a stehen kann für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder einen gesättigten oder teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, mit 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus S, N, O;
- e in der e stehen kann für Amino, mono- oder di- substituiertes Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy das seinerseits substituiert sein kann mit einem Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise einen Aryl-Rest, oder einer Hydroxylgruppe;
- 65 in der e stehen kann für eine Gruppe (el)



5

worin

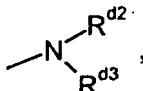
x oder y für Sauerstoff oder Stickstoff stehen können, mit den Massgaben,  
dass wenn x für Stickstoff steht  $\text{R}^{\text{e}3}$  für Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-Alkyl steht,

dass wenn x und y für Sauerstoff stehen,  $\text{R}^{\text{e}2}$  und  $\text{R}^{\text{e}3}$  entfallen,dass wenn y für Sauerstoff steht,  $\text{R}^{\text{e}2}$  entfällt,

dass  $\text{R}^{\text{e}1}, \text{R}^{\text{e}2}$  für Wasserstoff oder ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-Alkyl stehen können, oder dass wenn y für Stickstoff steht  $\text{R}^{\text{e}1}$  und  $\text{R}^{\text{e}2}$  gemeinsam unter Einschluss von y einen 5 bis 8-gliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclohex mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, O, der seinerseits weiter substituiert sein kann, bilden können;

in der  $\text{R}^{\text{d}}$  stehen kann für eine der Gruppen ausgewählt aus

-COH, -NO<sub>2</sub>, -CX<sub>3</sub>, worin X für Halogen steht, -O-R<sup>d1</sup>, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ )-Alkanoyl, Alkyl, vorzugsweise ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann mit Gruppen ausgewählt aus Hydroxy,

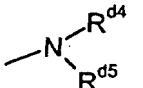


20

wobei

$\text{R}^{\text{d}1}$  stehen kann für einen Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise einen Aryl-Rest oder ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann;

$\text{R}^{\text{d}2}, \text{R}^{\text{d}3}$  stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ )-Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe



30

worin  $\text{R}^{\text{d}4}, \text{R}^{\text{d}5}$  stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ )-Alkoxy carbonyl, und deren Salze;

Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

[0012] Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

35

[0013] Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

40

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereoisomeren Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch die Diastereomeren sowie deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen; beispielsweise kann die Trennung durch Chromatographie an chiralen Phasen erfolgen.

45

[0015] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze können im Rahmen der Erfindung auch als Solvate vorliegen. Unter Solvaten sollen hier solche Verbindungen verstanden werden, die im Kristall in definierter Weise Lösungsmittel enthalten. Solche Verbindungen können ein oder mehrere, typischerweise 1 bis 5 Äquivalente des Lösungsmittels durch Kristallisation der Verbindung aus dem entsprechenden Lösungsmittel erhalten werden. Typische Solvate sind z. B. die Hydrate, die im Kristall Wasser enthalten.

50

[0016] Kohlenwasserstoffreste können gesättigt oder ungesättigt, linear, verzweigt oder cyclisch sein und 1 bis 24 C-Atome besitzen. Sie umfassen die nachfolgend genannten Alkyl-Reste.

55

[0017] Gesättigte Kohlenwasserstoffreste können linear, verzweigt oder cyclisch sein und bis zu 24 C-Atome besitzen.

60

[0018] Ungesättigte Kohlenwasserstoffreste können linear, verzweigt oder cyclisch sein und eine oder mehrere C-C-Doppel- und/oder -Dreifachbindungen enthalten und bis zu 24 C-Atome besitzen.

[0019] Alkyl sowie die Alkylteile in Alkoxy, Alkylthio, Mono- und Dialkylamino, Alkylsulfonyl umfassen z. B.  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{24}$ , vorzugsweise  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$  und  $\text{C}_7\text{-}\text{C}_{24}$ , insbesondere  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ - und  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkyl.

65

[0020]  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{24}$ -Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek- und tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, Decyl, Dodecyl, Palmityl, Stearyl.

[0021]  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{24}$ -Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek- und tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, Decyl, Dodecyl.

65

[0022]  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek- und tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl,

Hexyl.

[0023] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek- und tert.-Butyl.

[0024] C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub>-Alkyl umfasst n- und i-Octyl, Decyl, Dodecyl, Palmityl, Stearyl.

[0025] Cyclische Kohlenwasserstoffreste können mono- oder polycyclisch, gesättigt oder ungesättigt, nicht-aromatisch oder aromatisch sein und bis zu 14 C-Atome besitzen.

[0026] Im Rahmen der Erfindung bevorzugt sind aromatische cyclische Kohlenwasserstoffreste, insbesondere Phenyl.

[0027] Ein 5- bis 8-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-1-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl. Bevorzugt sind Piperidin-1-yl, Piperidin-3-yl, Morphinol-1-yl.

[0028] (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl, n-Hexanoyl.

[0029] (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

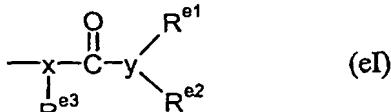
[0030] Hydroxylschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert. Butyldimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, Tetrahydropyran, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Acetyl, tert. Butyldimethylsilyl oder Tetrahydropyran. Im Rahmen der Erfindung besonders bevorzugt ist die tert.-Butyldimethylsilyl-Gruppe.

[0031] Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt Aryl-substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) in der

d für einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl steht, der seinerseits mit einem oder mehreren Resten R<sup>d</sup> substituiert sein kann, in der b für >CH<sub>2</sub> steht und m die Werte 0, 1, oder 2 annehmen kann,

in der a stehen kann für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, vorzugsweise über die Position 2- oder 4- angebundenes Pyridin oder Piperidin;

in der e stehen kann für Amino, mono- oder di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy das seinerseits substituiert sein kann mit einem Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl, wobei für den Fall dass d für Phenyl steht, b vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist, und für den Fall, dass m = 0 ist, a vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist; in der e stehen kann für eine Gruppe (eI)



worin x oder y für Sauerstoff oder Stickstoff stehen können,

mit den Massgaben,

dass wenn x für Stickstoff steht R<sup>e3</sup> für Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

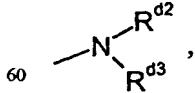
dass wenn x und y für Sauerstoff stehen, R<sup>e2</sup> und R<sup>e3</sup> entfallen,

dass wenn y für Sauerstoff steht, R<sup>e2</sup> entfällt,

dass R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen können, oder dass wenn y für Stickstoff steht R<sup>e1</sup> und R<sup>e2</sup> gemeinsam unter Einschluss von y einen 5 bis 8-gliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, O, vorzugsweise Morphinol-1-yl, bilden können,

in der R<sup>d</sup> stehen kann für eine der Gruppen ausgewählt aus

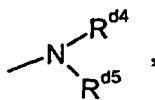
-COH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, Halogen vorzugsweise Chlor, -O-R<sup>d1</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkanoyl, Alkyl, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits substituiert, sein kann mit Gruppen ausgewählt aus Hydroxy,



wobei

R<sup>d1</sup> stehen kann für einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann;

R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe



worin R<sup>d4</sup>, R<sup>d5</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, und deren Salze.

[0032] Die vorliegende Erfindung betrifft besonders bevorzugt Aryl-substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) in der

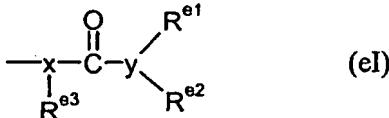
d für Phenyl steht, das seinerseits durch einen oder mehrere Reste R<sup>d</sup> substituiert sein kann, in der b für >CH<sub>2</sub> steht und m die Werte 0, oder 1 annehmen kann,

in der a stehen kann für Wasserstoff, oder einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, vorzugsweise über die Position 2- oder 4- angebundenes Pyridin oder Piperidin;

in der e stehen kann für Amino, mono- oder di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy das seinerseits substituiert sein kann mit einem Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl,

in der b vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist, und für den Fall dass m = 0 ist a vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist;

in der e stehen kann für eine Gruppe (eI)



worin x oder y für Sauerstoff oder Stickstoff stehen können,  
mit den Massgaben,

dass wenn x für Stickstoff steht R<sup>e3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht;

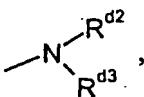
dass wenn x und y für Sauerstoff stehen, R<sup>e2</sup> und R<sup>e3</sup> entfallen;

dass wenn y für Sauerstoff steht, R<sup>e2</sup> entfällt;

dass R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen können, oder dass wenn y für Stickstoff steht R<sup>e1</sup> und R<sup>e2</sup> gemeinsam unter Einschluss von y einen 5 bis 8-gliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, O, vorzugsweise Morphinol-1-yl, bilden können,

dass R<sup>d</sup> stehen kann für eine der Gruppen ausgewählt aus

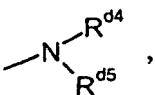
-COH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, Halogen vorzugsweise Chlor, -O-R<sup>d1</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkanoyl, Alkyl, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann mit Gruppen ausgewählt aus Hydroxy,



wobei

R<sup>d1</sup> stehen kann für einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

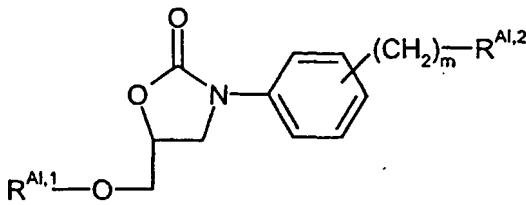
R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe



worin R<sup>d4</sup>, R<sup>d5</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, und deren Salze.

[0033] Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass

#### [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (AI)



(AI)

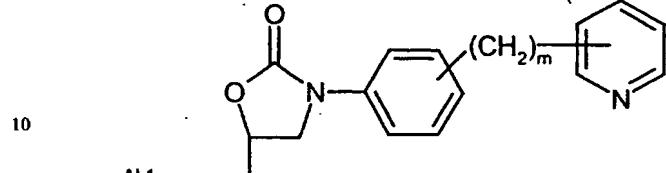
worin

R<sup>AI,1</sup> für eine Hydroxyschutzgruppe, beispielsweise eine Benzylgruppe steht und

R<sup>AI,2</sup> für eine Abgangsgruppe, beispielsweise für ein Halogenatom, insbesondere ein Bromatom steht,

in DMF oder einem gleichwertigen Lösungsmittel mit Trialkylstannylypyridinen beispielsweise Trimethylstannylypyridinen in Gegenwart von Reduktionsmitteln wie beispielsweise Palladium(II)-Komplexen, beispielsweise Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, und einer Base, beispielsweise Triethylamin, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (AII)

5



10

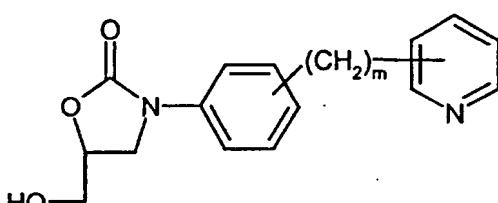
15

(AII)

umgesetzt werden und aus diesen die Hydroxyschutzgruppe  $R^{Al,1}$  abgespalten wird, so dass die Verbindungen der allgemeinen Formel (AIII)

20

25



(AIII)

30

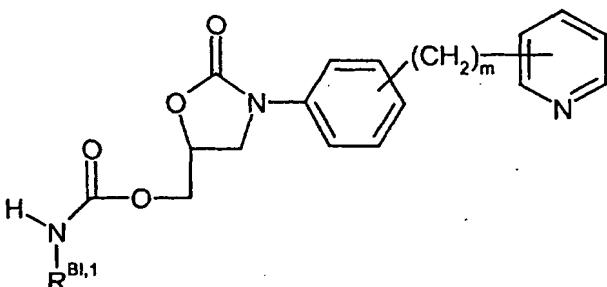
erhalten werden, und für den Fall, dass  $R^{Al,1}$  für die Benzyl-Gruppe steht, diese abgespalten wird, indem Verbindungen der allgemeinen Formel (AII) gelöst in einem polaren Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, beispielsweise Ethanol, in Gegenwart einer Säure, beispielsweise Salzsäure und eines Übergangsmetall-Katalysators, beispielsweise Palladium Mohr hydriert werden und

35

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (AIII) in polaren Lösungsmitteln, wie DMF oder einem gleichwertigen Lösungsmittel, mit Isocyanaten, beispielsweise Ethylisocyanat in Gegenwart eines Deprotonierungsmittels, beispielsweise Phosphen-Base P1-tBu, zu Verbindungen mit der allgemeinen Formel (BI)

40

45



50

(BI)

worin  $R^{Bl,1}$  für einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise ( $C_1-C_6$ )-Alkyl steht,

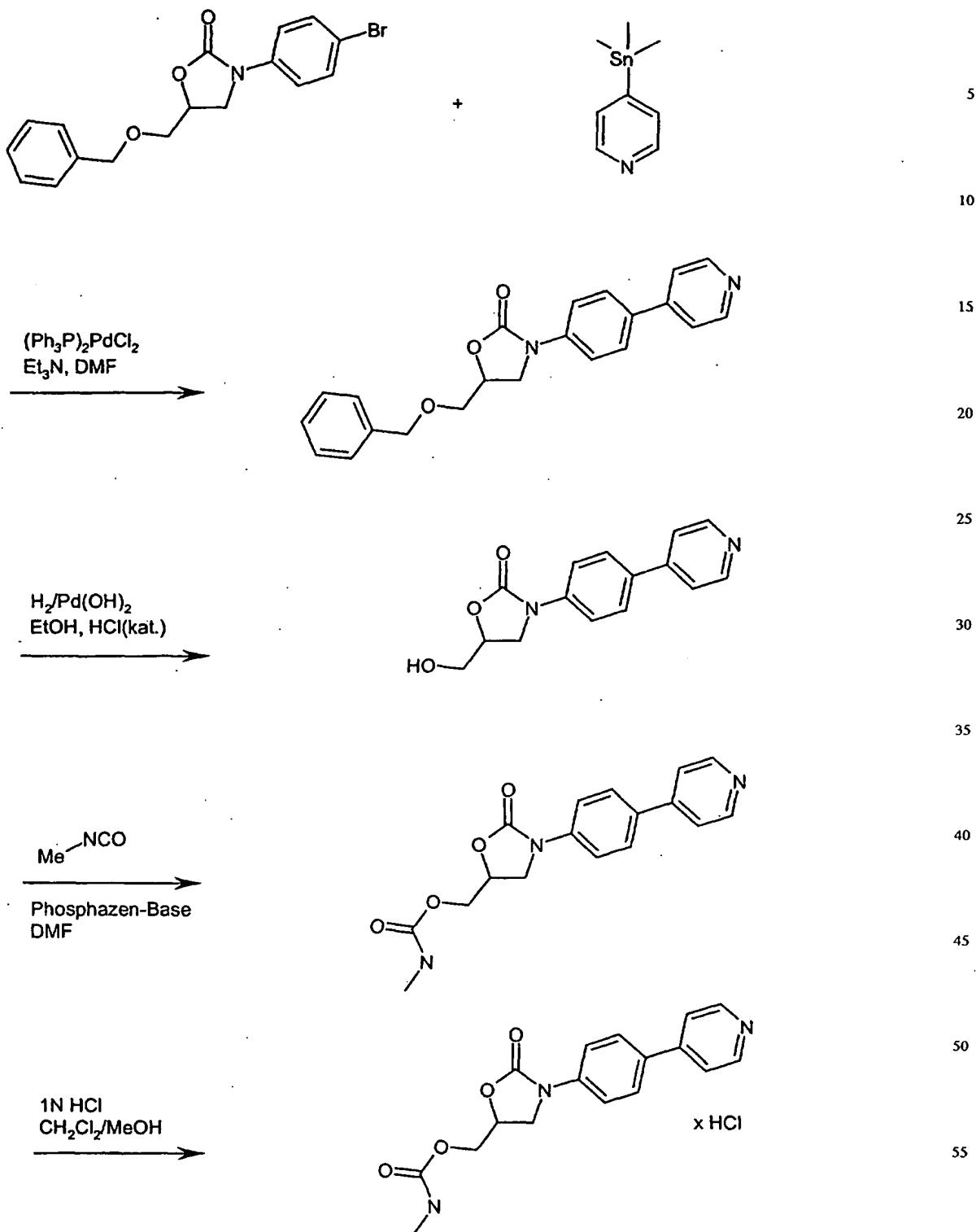
55

umgesetzt werden.

[0034] Die erfindungsgemäßen Verfahren werden durch das nachstehende Formelschema erläutert.

60

65



[0035] Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören unpolare Lösemittel, polaraprotische Lösemittel und protische Lösemittel.

[0036] Als unpolare Lösemittel seien beispielsweise genannt: aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen; aliphatische und aromatische Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Dichlorbenzol; Ether wie Diethylether, tert.-Butyldimethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran (THF), Glykoldimethylether (1,2-Dimethoxyethan, "glyme" oder "DME") oder Diethylenglykoldimethylether ("diglyme").

- [0037] Als polaraprotische Lösungsmittel seien beispielsweise genannt: Ketone wie Aceton oder Butanon, Essigsäureester wie Ethylacetat oder Butylacetat [welches?], Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, N-Methylpyrrolidon ("NMP"), Nitrile wie Acetonitril, Nitroverbindungen wie Nitromethan, Dimethylsulfoxid (DMSO), basische Lösemittel wie Pyridin, Picolin, N-Methylpiperidin.
- 5 [0038] Als protische Lösemittel seien beispielsweise genannt: Wasser oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol.
- [0039] Die Lösemittel können auch in Form von Gemischen eingesetzt werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind Dimethylformamid (DMF) und Ethanol.
- 10 [0040] Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck. Wenn nicht anders angegeben, werden die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt.
- [0041] Die vorstehend beschriebenen Verbindungen können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen an Mensch und Tier verwendet werden.
- 15 [0042] Die vorstehend beschriebenen Verbindungen sind Inhibitoren der TNF $\alpha$  Biosynthese. Sie können eingesetzt werden bei der Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen, wie z. B. der Atherosklerose sowie Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, Crohns Krankheit, chronisch-entzündliche Lungenkrankheiten wie Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Transplantat-Abstoßung, Reperfusionsgewebeschäden nach Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripheren Gefäßverschlüssen, chronisch-entzündliche fibrotische Organveränderungen wie Leberfibrose, oder die generalisierte Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses oder andere Formen des Lupus erythematoses sowie dermale Entzündungsreaktionen wie Psoriasis.
- 20 [0043] Die Hemmung der TNF $\alpha$  Biosynthese durch vorstehend beschriebene Verbindungen kann in biologischen Tests *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen werden.
- [0044] Der Wirkstoff kann zur Erzielung einer systemischen Wirkung oral oder parenteral, für eine äußere Wirkung lokal appliziert werden.
- 25 [0045] Für die parenterale Applikation eignen sich insbesondere Applikationsformen auf die Schleimhäute (buccal/lingual/sublingual, rectal, nasal, pulmonal, conjunctival oder intravaginal) oder in das Körperinnere. Dies kann unter Umgehung der Resorption geschehen (intrakardial, intraarteriell, intravenös, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption geschehen (intracutan, subcutan, percutan, intramuskulär oder intraperitoneal).
- [0046] Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Applikationsformen verabreicht werden.
- 30 [0047] Für die orale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. normale und magensaftresistente Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulat, Pellets, Pulver, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen.
- [0048] Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen Injektions- und Infusionslösungen.
- 35 [0049] Für die lokale Applikation mit systemischer Verteilung eignen sich Suppositorien und Aerosole, ist keine systemische Verteilung erwünscht so eignen sich Vaginalkapseln, Nasen-, Ohren- Augentropfen, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Sprays.
- [0050] In den Applikationsformen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0–100 Gew.-% vorliegen; bevorzugterweise soll die Konzentration des Wirkstoffs 0,5–90 Gew.-% betragen, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.
- 40 [0051] Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe, z. B. Trägerstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
- [0052] Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z. B. Talcum oder Silikate), Zucker (z. B. Milchzucker), nichttoxische organische Lösungsmittel wie Paraffine, pflanzliche Öle (z. B. Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z. B. Polyethylenglykol), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z. B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumsulfat).
- 45 [0053] Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässriger Zubereitung für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
- [0054] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,001 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 20 mg/kg Körpergewicht.
- 50 [0055] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

#### 1. Nachweis der TNF $\alpha$ Biosyntheseinhibition in humanen Blutmonozyten

- 60 [0056] Periphere Blutmonozyten werden wie folgt aus 150 ml Blut von gesunden Probanden isoliert:
- [0057] Das Blut wird in Vacutainer-Röhrchen (Fa. Becton-Dickinson GmbH, Heidelberg, Best. Nr. 362753) 20 Minuten bei 1500 g bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die Monozyten werden gemäß der Vorschrift des Herstellers aus einer Zone über dem Trenngel abgesaugt und in einem 50 ml Falcon Zentrifugenröhren in 50 ml phosphat-gepufferter Saline suspendiert und erneut 20 Minuten bei 300 g zentrifugiert.
- 65 [0058] Das Zell-Pellet wird in 10 ml Versene-Lösung (Fa. Life-Technologies GmbH, Karlsruhe, Best.-Nr. 15040-033) suspendiert und erneut 5 Minuten bei 300 g zentrifugiert. Anschließend werden die Zellen in Kulturmedium RPMI 1640 (Fa. Life-Technologies GmbH, Karlsruhe, Best.-Nr. 21875-059) aufgenommen. Für das Kulturmedium werden als Zusätze jeweils 1% (vol/vol) der folgenden Lösungen verwendet: 200 mM L-Glutamin; 5000 E/ml Penicillin G und

# DE 100 34 627 A 1

5 mg/ml Steptomycin-Sulfat; 1,0 M HEPES Pufferlösung; 100 mM Natriumpyruvat; Lösung; nichtessentieller Aminosäuren (Fa. Life-Technologies GmbH, Karlsruhe, Best.-Nr. 11140-035) Weiterhin wird dem Kulturmedium noch 10% (vol/vol) fötales Kälberserum zugesetzt.

[0059] Die Monozyten werden in 100 µl in diesem Kulturmedium mit einer Zeldichte von  $2,5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch Mikrotiterplatte (Fa. Falcon/Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ 07035, Microtest III, Tissue Culture Plate) ausgesät. Nach 1 bis 2 Stunden haften die Monozyten an der Oberfläche an. Das Medium wird abgesaugt und die Monozyten werden mit 100 µl Kulturmedium gewaschen. Anschließend werden in die Vertiefungen 150 µl Kulturmedium, die Testsubstanz, gelöst in 50 µl Kulturmedium und 50 µl Lipopolysaccharid-(LPS-) Lösung (0,5 µg/ml LPS gelöst in Kulturmedium: Escherichia coli Serotype 0111:B4 von Fa. Sigma, St. Louis, MO 63178, USA, Best. Nr. L-3012) zugegeben und 18 Stunden im Zellkulturinkubator bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> Atmosphäre inkubiert. 5

[0060] Die gebildete Menge TNFα wird in je 100 µl Überstand der Testansätze mit einem kommerziell verfügbaren enzymgekoppelten Immunosorbent-Test (ELISA), z. B. von der Fa. R&D Systems GmbH, 65205 Wiesbaden, Best.-Nr. DTA50, gemäß den Angaben des Herstellers quantitativ bestimmt. Die TNFα Syntheseinhibition lässt sich auf diese Weise konzentrationsabhängig von der eingesetzten Testsubstanz bestimmen. Die Konzentration der Testsubstanz, die eine halbmaximale TNFα Syntheseinhibition (EC50) bewirkt, wird aus der entsprechenden Dosis-Wirkungskurve ermittelt. 10

10

15

Tabelle 1

## TNF-ELISA: Wirkdaten

20

Beispiel Nr.	EC50 [µM]
4	10

25

## 2. Nachweis der Hemmung der TNF-Freisetzung in vivo

[0061] Für die Bestimmung der TNF-Freisetzung in vivo wurden weibliche Balb/c oder OF-1-Mäuse (Iffa-Credo) eingesetzt. Diese wurden 4 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gesetzt. 30

[0062] Die zu testenden Substanzen wurden per os, intraperitoneal oder intravenös verabreicht. Bei peroraler und intraperitonealer Gabe betrug das Applikationsvolumen 10 ml/kg, während bei intravenöser Gabe nur 5 ml/kg appliziert wurden.

[0063] Die TNF-Freisetzung in den Mäusen wurde durch die Applikation von LPS aus S. minnesota (4 mg/kg) induziert, das intraperitoneal in einem Volumen von 25 ml/kg in 0,9% NaCl verabreicht wurde. Die LPS-Gabe fand routinemäßig 30 Minuten nach der peroralen Substanzgabe statt. Zur Analyse von kinetischen Fragestellungen oder nach intravenöser Gabe wurde LPS 15 bis 120 Minuten nach Substanzgabe injiziert. 35

[0064] Bei allen Studien wurde den Mäusen 1,5 Stunden nach LPS-Gabe durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen und der weiteren Analyse zugeführt. Das entnommene Blut wurde 10 Minuten bei 1400 U/min zentrifugiert um Serum zu gewinnen. Unter Einsatz eines TNF-ELISA der Firma R&D wurde in den Serumproben der Gehalt an TNF bestimmt. 40

35

40

## 3. Nachweis der anti-atherosklerotischen Wirkungen der vorstehend beschriebenen Verbindungen und TNF-Syntheseinhibitoren im Modell der ApoE knockout Maus

45

[0065] Zur Feststellung der anti-atherosklerotischen Wirkung der Verbindungen wurde das Modell der ApoE-defizienten Maus verwendet. Bei diesem Modell handelt es sich um Mäuse, die aufgrund eines Gendefektes im Apolipoprotein E einen gestörten Lipidstoffwechsel aufweisen und innerhalb von 3 Monaten im Herzklappenbereich eine Form der Atherosklerose entwickeln, die der fortgeschrittenen Atherosklerose des Menschen sehr ähnlich ist. Dieses Modell hat sich in den letzten Jahren zu einem Standardmodell der Atheroskleroseforschung entwickelt. 50

50

[0066] Zur Quantifizierung der Atherosklerose wird der interessierende Bereich der Herzklappe entnommen und in Paraffin fixiert. Anschließend wird in histologischen Schnitten die Querschnittsfläche der atherosklerotischen Ablagerungen mit Hilfe eines Computergestützten Morphometriesystem bestimmt

55

## Abkürzungen

abs.: absolut

60

Ac: Acetyl

aq.: wässrig

Boc: tert.-Butyloxycarbonyl

65

Bu: Butyl

CDI: N,N'-Carbonyldiimidazol

DC: Dünnschichtchromatographie

DCC: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid

DEAD: Azodicarbonsäurediethylester

dest.: destilliert

DIBAH: Diisobutylaluminiumhydrid

# DE 100 34 627 A 1

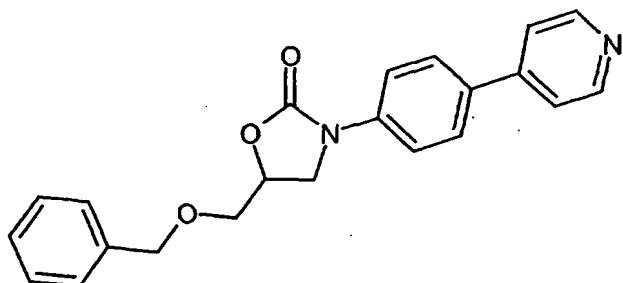
- DMAP: 4-N,N-Dimethylaminopyridin  
DME: 1,2-Dimethoxyethan  
DMF: N,N-Dimethylformamid  
DMPU: N,N'-Dimethylpropylenharnstoff  
5 DMSO: Dimethylsulfoxid  
DPPA: Diphenylphosphorylazid  
EDC: N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid × HCl  
eq.: Äquivalent(e)  
Et: Ethyl  
10 fl.: flüssig  
Fp.: Schmelzpunkt  
Fr.: Fraktion  
GC: Gaschromatographie  
ges.: gesättigt  
15 HMPT: Hexamethylphosphorsäuretriamid  
HOBr: 1-Hydroxy-1H-benzotriazol×H<sub>2</sub>O  
HOSu: N-Hydroxysuccinimid  
HPLC: Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie  
konz.: konzentriert  
20 Kp.: Siedepunkt  
krist.: kristallin/kristallisiert  
LAH: Lithiumaluminiumhydrid  
LDA: Lithium-N,N-diisopropylamid  
LiHMDS: Lithium-N,N-bistrimethylsilylamid  
25 Lit.: Literatur(stelle)  
Lsg.: Lösung  
MCPBA: meta-Chlorperbenzoësäure  
Me: Methyl  
MEK: Methylethylketon  
30 MPLC: Mitteldruckflüssigchromatographie  
MS: Massenspektroskopie  
MTBE: Methyl-tert.butylether  
Nd.: Niederschlag  
NBS: N-Brom-Succinimid  
35 NMM: N-Methylmorpholin  
NMR: Kernresonanzspektroskopie  
p. A.: pro analysi  
Ph: Phenyl  
pr: Propyl  
40 RF: Rückfluss  
RF: Retentionsindex (bei DC)  
RT: Raumtemperatur  
subl.: sublimiert  
TBAF: Tetrabutylammoniumfluorid  
45 TBDMS: tert.-Butyldimethylsilyl  
TEA: Triethylamin  
techn.: technisch  
TFA: Trifluoressigsäure  
TFAA: Trifluoracetonhydrid  
50 THF: Tetrahydrofuran  
titr.: titriert  
TMS: Trimethylsilyl  
TPP: Triphenylphosphin  
TPPO: Triphenylphosphinoxid  
55 verd.: Verdünnt  
Vol.: Volumen  
wässr.: Wässrig  
Z: Benzyloxycarbonyl  
Zers.: Zersetzung  
60 [0067] Die für die Dünnenschichtchromatografie benutzten Laufmittel sind:  
A = Dichlormethan/Methanol = 96/4  
B = Dichlormethan/Methanol = 98/2  
C = Toluol/Ethanol = 10/1  
D = Dichlormethan/Methanol = 9/1

## Ausgangsverbindungen

## Beispiel I

5-[(Benzylxy)methyl]-3-[4-(4-pyridinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

5



[0068] 2,0 g (5,52 mmol) 5-[(Benzylxy)methyl]-3-(4-bromophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Synthese des Ausgangsmaterials erfolgte nach: 5. Raddatz, 5. Bartel, W. Guarneri, U. Rosentreter, M. Ruppelt, H. Wild, R. Endermann, H.-P. Kroll, K. Henninger, WO 99 40094 A1) werden unter Argon in 30 mL wasserfreiem DMF mit 1,6 g (6,63 mmol) frisch hergestelltem 4-Trimethylstannyl-pyridin (Synthese: J. E. Phillips, R. H. Herber, J. Organomet. Chem. 268, 39 (1984).), 0,28 g (0,39 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 1,37 g (13,5 mmol) Triethylamin versetzt und 48 Stunden bei 60°C gerührt. Darauf wird das DMF im Hochvakuum bei maximal 40°C abgedampft und der Rückstand chromatographisch in seine Komponenten aufgetrennt (Kieselgel 60, Merck, Dichlormethan : Methanol = 99 : 1).

Ausbeute: 1,9 g (95%)

$R_f$  = 0,19 (B)

MS (FAB): 361 [M + H]<sup>+</sup>

[0069] Analog zur Ausgangsverbindung IV werden die Verbindungen der folgenden Tabelle hergestellt.

Ausgangs-Verbindung	Struktur	Analytik
II		$R_f$ = 0,45 (A)
III		Fp.: 90°C
IV		$R_f$ = 0,47 (A)

10

15

20

25

30

35

40

45

50

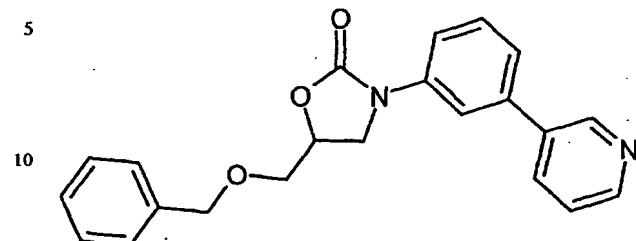
55

60

65

## Beispiel V

5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(4-pyridinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on



15 [0070] 0,37 g (1,02 mmol) der Verbindung IV werden in 100 ml Ethanol gelöst, mit 6 N Salzsäure auf pH = 2–3 gestellt und in Gegenwart von 0,2 g Palladium/Mohr als Katalysator 18 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Ansatz wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

20 Ausbeute: 0,27 g (97%)

$R_f = 0,17$  (A)

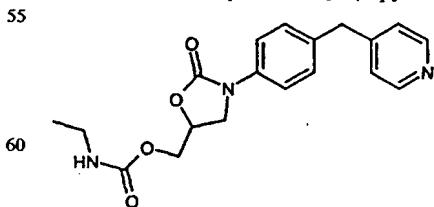
[0071] Analog zur Ausgangsverbindung VIII werden die Verbindungen der folgenden Tabelle hergestellt.

Ausgangs-Verbindung	Struktur	Analytik
VI		$R_f = 0,10$ (A)
VII		Fp.: 240°C $R_f = 0,10$ (A)
VIII		Fp.: 175°C $R_f = 0,39$ (D)

## 50 Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

{2-Oxo-3-[4-(4-pyridinylmethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl ethylcarbamat



65 [0072] 0,13 g (0,45 mmol) der Verbindung des Beispiels werden in 3 ml. DMF gelöst, mit 0,04 g (0,56 mmol) Ethylisocyanat und einem Tropfen N"-tert-Butyl-N,N,N',N",N"-hexamethylphosphorimidsäureetriimid (Phosphazen-Base P1-tBu) versetzt und über Nacht bei 23°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.  
Ausbeute: 0,11 g (69%)

# DE 100 34 627 A 1

Fp. = 140°C

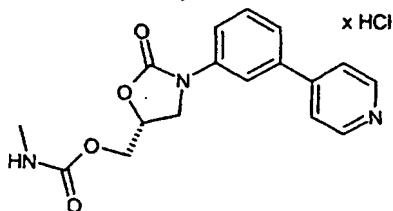
Rf = 0,12 (A)

[0073] Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die Verbindungen der folgenden Tabelle hergestellt.

Bei- spiel	Struktur	Edukt	Rf-Wert	Analytik	
2			0,20(A)	Fp.: 143°C	5 10 15
3			0,22(A)	Fp.: 154°C	20 25 30
4			0,16(A)	Rf = 0,31 (A)	35 40

## Beispiel 5

{(5R)-2-Oxo-3-[3-(4-pyridinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl methylcarbamat Hydrochlorid



[0074] 0,02 g (0,061 mmol) {(5R)-2-Oxo-3-[3-(4-pyridinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl methylcarbamat werden in 2 ml Dichlormethan/Methanol (1 : 1) gelöst und mit 0,5 ml 1 N Salzsäure versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

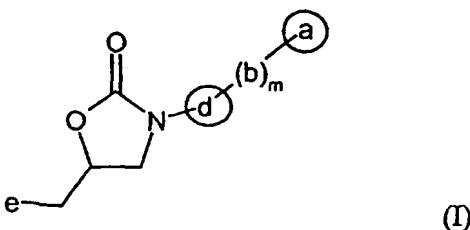
Ausbeute: quant.

Fp.: > 250°C

## Patentansprüche

1. Aryl-substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

65



10 in der

d für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise einen Arylrest steht, der seinerseits mit einem oder mehreren Resten R<sup>d</sup> substituiert sein kann,

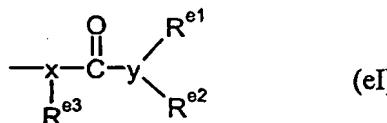
in der b für > CH<sub>2</sub> steht und

15 m die Werte 0 bis 4 annehmen kann,

in der a stehen kann für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder einen gesättigten oder teilweise ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, mit 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus S, N, O;

in der e stehen kann für Amino, mono- oder di-substituiertes Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy das seinerseits substituiert sein kann mit einem Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise einen Aryl-Rest, oder einer Hydroxyschutzgruppe;

20 in der e stehen kann für eine Gruppe (el)



worin

x oder y für Sauerstoff oder Stickstoff stehen können,

mit den Massgaben,

30 dass wenn x für Stickstoff steht R<sup>e3</sup> für Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

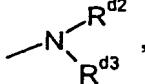
dass wenn x und y für Sauerstoff stehen, R<sup>e2</sup> und R<sup>e3</sup> entfallen,

35 dass wenn y für Sauerstoff steht, R<sup>e2</sup> entfällt,

dass R<sup>e1</sup>, R<sup>e2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen können, oder dass wenn y für Stickstoff steht R<sup>e1</sup> und R<sup>e2</sup> gemeinsam unter Einschluss von y einen 5 bis 8-gliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, O, der seinerseits weiter substituiert sein kann, bilden können;

in der R<sup>d</sup> stehen kann für eine der Gruppen ausgewählt aus

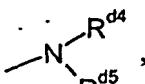
40 -COH, -NO<sub>2</sub>, -CX<sub>3</sub>, worin X für Halogen steht, -O-R<sup>d1</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, Alkyl, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann mit Gruppen ausgewählt aus Hydroxy,



wobei

R<sup>d1</sup> stehen kann für einen Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise einen Aryl-Rest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann;

50 R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe



55 worin R<sup>d4</sup>, R<sup>d5</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy carbonyl, und deren Salze.

2. Aryl-substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) in der

d für einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl steht, der seinerseits mit einem oder mehreren Resten R<sup>d</sup> substituiert sein kann,

60 in der b für > CH<sub>2</sub> steht und

m die Werte 0, 1, oder 2 annehmen kann,

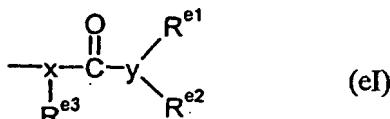
in der a stehen kann für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, vorzugsweise über die Position 2- oder 4- angebundenes Pyridin oder Piperidin;

in der e stehen kann für Amino, mono- oder di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy das seinerseits sub-

65 stituiert sein kann mit einem Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl,

wobei für den Fall dass d für Phenyl steht, b vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist, und für den Fall, dass m = 0 ist, a vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist;

in der e stehen kann für eine Gruppe (el)



5

worin x oder y für Sauerstoff oder Stickstoff stehen können,  
mit den Massgaben,

dass wenn x für Stickstoff steht R^e3 für Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl  
steht,

dass wenn x und y für Sauerstoff stehen, R^e2 und R^e3 entfallen,

dass wenn y für Sauerstoff steht, R^e2 entfällt,

dass R^e1, R^e2 für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen können, oder dass wenn y für Stickstoff steht R^e1 und R^e2  
gemeinsam unter Einschluss von y einen 5 bis 8-gliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus  
mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, O, vorzugsweise Morphin-1-yl, bilden können,

in der R^d stehen kann für eine der Gruppen ausgewählt aus

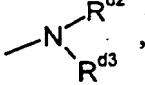
-COH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, Halogen vorzugsweise Chlor, -O-R<sup>d1</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkanoyl, Alkyl, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

das seinerseits substituiert sein kann mit Gruppen ausgewählt aus Hydroxy,

10

15

20

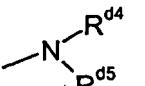


wobei

R<sup>d1</sup> stehen kann für einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits substituiert sein kann;

R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe

25



30

worin R<sup>d4</sup>, R<sup>d5</sup>

stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl,  
und deren Salze.

35

3. Aryl-substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) in der  
d für Phenyl steht, das seinerseits durch einen oder mehrere Reste R<sup>d</sup> substituiert sein kann,

n der b für >CH<sub>2</sub> steht und

m die Werte 0, oder 1 annehmen kann,

in der a stehen kann für Wasserstoff, oder einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus, vorzugsweise  
über die Position 2- oder 4-angebundenes Pyridin oder Piperidin;

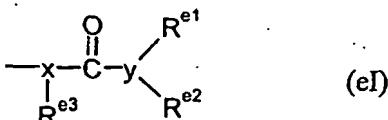
in der e stehen kann für Amino, mono- oder di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy das seinerseits sub-

stituiert sein kann mit einem Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl,

in der b vorzugsweise ortho- oder para-ständig an d angebunden ist, und für den Fall dass m = 0 ist a vorzugsweise  
ortho- oder para-ständig an d angebunden ist;

45

in der e stehen kann für eine Gruppe (el)



50

worin x oder y für Sauerstoff oder Stickstoff stehen können,  
mit den Massgaben,

dass wenn x für Stickstoff steht R^e3 für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht;

55

dass wenn x und y für Sauerstoff stehen, R^e2 und R^e3 entfallen;

dass wenn y für Sauerstoff steht, R^e2 entfällt;

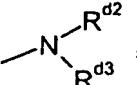
dass R^e1, R^e2 für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen können, oder dass wenn y für Stickstoff steht R^e1 und R^e2  
gemeinsam unter Einschluss von y einen 5 bis 8-gliedrigen, gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclus

60

mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N, O, vorzugsweise Morphin-1-yl, bilden können,

dass R^d stehen kann für eine der Gruppen ausgewählt aus

-COH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, Halogen vorzugsweise Chlor, -O-R<sup>d1</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkanoyl, Alkyl, vorzugsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
das seinerseits substituiert sein kann mit Gruppen ausgewählt aus Hydroxy,



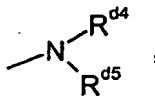
65

# DE 100 34 627 A 1

wobei

R<sup>d1</sup> stehen kann für einen Kohlenwasserstoffrest, vorzugsweise Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
R<sup>d2</sup>, R<sup>d3</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe

5



- 10 worin R<sup>d4</sup>, R<sup>d5</sup> stehen können für Wasserstoff, einen Kohlenwasserstoffrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, und deren Salze.
- 15 4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.  
5. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.  
6. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln die vorbeugend, lindernd, oder heilend wirken bei durch TNFα vermittelten Krankheitsbildern wie Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, Crohns Krankheit, chronisch-entzündliche Lungenkrankheiten wie Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Transplantat-Abstoßung, Reperfusionsgewebeschäden nach Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripheren Gefäßverschlüssen, chronisch-entzündliche fibrotische Organveränderungen wie Leberfibrose, oder die generalisierte Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses oder andere Formen des Lupus erythematoses sowie dermale Entzündungskrankheiten wie Psoriasis.
- 20 7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

25

30

35

40

45

50

55

60

65